

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
8. November 2001 (08.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/83466 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 301/06**,
301/12, 301/14, 301/19, B01F 5/06

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**;
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/03875

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. April 2001 (05.04.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 20 632.8 27. April 2000 (27.04.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **WURZIGER, Hanns** [DE/DE]; Greinstrasse 7b, 64291 Darmstadt (DE). **PIEPER, Guido** [DE/DE]; Adlerstrasse 57, 68199 Mannheim (DE). **SCHWESINGER, Norbert** [DE/DE]; Sturmheide 10, 98693 Ilmenau (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR EPOXIDIZING OLEFINS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR EPOXIDIERUNG VON OLEFINEN

(57) Abstract: The invention relates to a method for epoxidizing olefins.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Epoxidierung von Olefinen.



WO 01/83466 A1

Verfahren zur Epoxidierung von Olefinen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Epoxidierung von Olefinen.

- 5 Die Epoxidierung von Olefinen ist ein in der chemischen Industrie sehr häufig durchgeführtes Verfahren, dessen große Bedeutung sich auch in zahlreichen Veröffentlichungen zu diesem Thema widerspiegelt.

- Die Durchführung von Epoxidierungen im technischen Maßstab bringt jedoch
- 10 Sicherheitsprobleme und Gefahren mit sich. Zum einen werden häufig größere Mengen hochgiftige chemische Substanzen eingesetzt, die für sich allein bereits ein erhebliches Risiko für Mensch und Umwelt darstellen und zum anderen verlaufen Epoxidierungen häufig sehr stark exotherm, so daß bei der Durchführung dieser Reaktionen im technischen Maßstab eine erhöhte
- 15 Explosionsgefahr besteht. Die Erlangung einer behördlichen Genehmigung nach dem BimschG für das Betreiben von Anlagen zur Epoxidierung im technischen Maßstab ist daher mit einem beträchtlichen Aufwand verbunden.

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Verfahren zur
- 20 Epoxidierung von Olefinen zur Verfügung zu stellen, das die oben genannten Nachteile vermeidet. Dieses Verfahren soll insbesondere in einfacher, reproduzierbarer Weise mit erhöhter Sicherheit für Mensch und Umwelt sowie mit guten Ausbeuten durchführbar sein und die Reaktionsbedingungen sollen sehr gut kontrollierbar sein.

Die Lösung dieser Aufgabe gelingt überraschenderweise durch das erfindungsgemäße Verfahren zur Epoxidierung von Olefinen, bei denen das Olefin in flüssiger oder gelöster Form mit wenigstens einem Oxidationsmittel in flüssiger oder gelöster Form in wenigstens einem Mikroreaktor vermischt wird, während einer Verweilzeit reagiert und das gebildete Epoxid gegebenenfalls aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.

Vorteilhafte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen Verfahrens sind in den Unteransprüchen beschrieben.

Erfindungsgemäß können einzelne Olefine oder Gemische aus mindestens zwei Olefinen nach dem beanspruchten Verfahren umgesetzt werden. Vorzugsweise wird jeweils nur ein Olefin bei dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt.

Ein Mikroreaktor im Sinne der Erfindung ist ein Reaktor mit einem Volumen $\leq 1000 \mu\text{l}$ in dem die Flüssigkeiten und/oder Lösungen wenigstens einmal innig vermischt werden. Vorzugsweise beträgt das Volumen des Mikroreaktors $\leq 100 \mu\text{l}$, besonders bevorzugt $\leq 50 \mu\text{l}$.

Der Mikroreaktor wird bevorzugt aus dünnen, miteinander verbundenen Siliziumstrukturen hergestellt.

Vorzugsweise ist der Mikroreaktor ein miniaturisierter Durchflußreaktor,

besonders bevorzugt ein statischer Mikromischer. Ganz besonders bevorzugt ist der Mikroreaktor ein statischer Mikromischer, wie er in der Patentanmeldung mit der internationalen Veröffentlichungsnummer WO 96/30113 beschrieben ist, die hiermit als Referenz eingeführt wird und als Teil der Offenbarung gilt. Ein solcher Mikroreaktor weist kleine Kanäle auf, in denen Flüssigkeiten und/oder in Lösungen vorliegende, chemische

Verbindungen durch die kinetische Energie der strömenden Flüssigkeiten und/oder Lösungen miteinander vermischt werden.

Die Kanäle des Mikroreaktors weisen vorzugsweise einen Durchmesser von
5 10 bis 1000 μm , besonders bevorzugt von 20 bis 800 μm und ganz besonders bevorzugt von 30 bis 400 μm auf.

Vorzugsweise werden die Flüssigkeiten und/oder Lösungen so in den
Mikroreaktor gepumpt, daß sie diesen mit einer Durchflußgeschwindigkeit von
10 0,01 $\mu\text{l/min}$ bis 100 ml/min , besonders bevorzugt 1 $\mu\text{l/min}$ bis 1 ml/min durchströmen.

Der Mikroreaktor ist erfindungsgemäß vorzugsweise temperierbar.

15 Erfindungsgemäß ist der Mikroreaktor vorzugsweise über einen Auslaß mit wenigstens einer Verweilstrecke, vorzugsweise einer Kapillare, besonders bevorzugt einer temperierbaren Kapillare verbunden. In diese Verweilstrecke bzw. Kapillare werden die Flüssigkeiten und/oder Lösungen nach ihrer
Durchmischung im Mikroreaktor zur Verlängerung ihrer Verweilzeit geführt.

20

Die Verweilzeit im Sinne der Erfindung ist die Zeit zwischen der Durchmischung der Edukte und der Aufarbeitung der resultierenden Reaktionslösung zur Analyse bzw. Isolierung der (des) gewünschten
Produkte(s).

25

Die erforderliche Verweilzeit bei dem erfindungsgemäßen Verfahren hängt von verschiedenen Parametern ab, wie z.B. der Temperatur oder der Reaktivität der Edukte. Dem Fachmann ist es möglich, die Verweilzeit an diese Parameter anzupassen und so einen optimalen Reaktionsverlauf zu erzielen.

30

Die Verweilzeit der Reaktionslösung in dem zum Einsatz kommenden System aus wenigstens einem Mikroreaktor und gegebenenfalls einer Verweilstrecke kann durch die Wahl der Durchflußgeschwindigkeit der eingesetzten Flüssigkeiten und/oder Lösungen eingestellt werden.

5

Ebenfalls bevorzugt wird das Reaktionsgemisch durch zwei oder mehr in Reihe geschaltete Mikroreaktoren geführt. Hierdurch wird erreicht, daß auch bei erhöhter Durchflußgeschwindigkeit die Verweilzeit verlängert wird und die eingesetzten Komponenten der Epoxidierungsreaktion so umgesetzt werden, daß eine optimale Produktausbeute des (der) gewünschten Epoxids (Epoxide) erreicht wird.

10

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird das Reaktionsgemisch durch zwei oder mehr parallel angeordnete Mikroreaktoren geleitet, um den Durchsatz zu erhöhen.

15

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Zahl und die Anordnung der Kanäle in einem oder mehreren Mikroreaktor(en) so variiert, daß die Verweilzeit verlängert wird, so daß auch hier bei erhöhter Durchflußgeschwindigkeit eine optimale Ausbeute an dem (den) gewünschten Epoxid(en) erreicht wird.

20

Vorzugsweise beträgt die Verweilzeit der Reaktionslösung im Mikroreaktor, gegebenenfalls im Mikroreaktor und der Verweilstrecke ≤ 15 Stunden, vorzugsweise ≤ 3 Stunden, besonders bevorzugt ≤ 1 Stunde.

25

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in einem sehr breiten Temperaturbereich durchgeführt werden, der im wesentlichen durch die Temperaturbeständigkeit der zum Bau des Mikroreaktors, gegebenenfalls der Verweilstrecke, sowie weiterer Bestandteile, wie z.B. Anschlüsse und Dichtungen eingesetzten Materialien und durch die physikalischen

30

Eigenschaften der eingesetzten Lösungen und/oder Flüssigkeiten beschränkt ist. Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren bei einer Temperatur von -100 bis +250 °C, vorzugsweise von -78 bis +150°C, besonders bevorzugt von 0 bis +40 °C durchgeführt.

5

Das erfindungsgemäße Verfahren kann sowohl kontinuierlich als auch diskontinuierlich durchgeführt werden. Vorzugsweise wird es kontinuierlich durchgeführt.

- 10 Für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Epoxidierung von Olefinen ist es erforderlich, daß die Epoxidierungsreaktion möglichst in homogener flüssiger Phase, die keine oder nur sehr kleine Feststoffpartikel enthält, durchgeführt wird, da sonst die in den Mikroreaktoren vorhandenen Kanäle verstopft werden.

15

Der Reaktionsverlauf der Epoxidierung bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann mit verschiedenen dem Fachmann bekannten analytischen Methoden verfolgt und gegebenenfalls geregelt werden. Vorzugsweise wird der Reaktionsverlauf chromatographisch, besonders bevorzugt durch

- 20 Hochdruckflüssigkeitschromatographie verfolgt und gegebenenfalls geregelt. Die Kontrolle der Reaktion ist dabei im Vergleich zu bekannten Verfahren deutlich verbessert.

Nach der Reaktion werden die gebildeten Epoxide gegebenenfalls isoliert.

- 25 Vorzugsweise wird (werden) das (die) Epoxid(e) durch Extraktion aus dem Reaktionsgemisch isoliert.

Als Olefine können bei dem erfindungsgemäßen Verfahren alle dem Fachmann als Substrate von Epoxidierungen bekannten Olefine eingesetzt werden. Vorzugsweise werden die Olefine aus aliphatischen, aromatischen oder heteroaromatischen Olefinen ausgewählt. Besonders bevorzugt werden
5 1-Phenylcyclohexen, Cyclohexen oder Styrol eingesetzt.

Als aliphatisches Olefin können alle dem Fachmann bekannten aliphatischen Olefine eingesetzt werden, die sich als Substrat für Epoxidierungen eignen. Dabei sind auch geradkettige, verzweigte und cyclische Olefine umfaßt.

10

Als aromatisches Olefine können alle dem Fachmann bekannten aromatischen Olefine eingesetzt werden, die sich als Substrat für Epoxidierungen eignen. Im Sinne der Erfindung werden damit Verbindungen und/oder Derivate umfaßt, die ein monocyclisches und/oder polycyclisches homoaromatisches
15 Grundgerüst oder eine entsprechende Teilstruktur, z.B. in Form von Substituenten, aufweisen.

Als heteroaromatisches Olefin können alle dem Fachmann bekannten heteroaromatischen Olefine eingesetzt werden, die sich als Substrat für
20 Epoxidierungen eignen und die wenigstens ein Heteroatom enthalten. Heteroaromatische Olefine im Sinne der Erfindung umfassen heteroaromatische Verbindungen und/oder deren Derivate, die wenigstens ein monocyclisches und/oder polycyclisches heteroaromatisches Grundgerüst oder eine entsprechende Teilstruktur, z.B. in Form von Substituenten,
25 aufweisen. Heteroaromatische Grundgerüste oder Teilstrukturen umfassen besonders bevorzugt wenigstens ein Sauerstoff-, Stickstoff- und/oder Schwefelatom.

Als Oxidationsmittel können bei dem erfindungsgemäßen Verfahren sämtliche, dem Fachmann bekannten, für Epoxidierungen geeignete Oxidationsmittel oder eine Mischung aus mindestens zwei dieser Oxidationsmittel eingesetzt werden. Vorzugsweise wird jeweils nur ein Oxidationsmittel verwendet.

5

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist das Oxidationsmittel wenigstens eine Verbindung ausgewählt aus anorganischen und organischen Peroxiden, Wasserstoffperoxid, Chromylverbindungen,

10 Bromsuccinimid, Peroxokomplexen von Übergangsmetallen, Mischungen von Peroxoverbindungen mit organischen Säuren und/oder anorganischen Säuren und/oder Lewis-Säuren, organischen Persäuren, anorganischen Persäuren oder Dioxirane oder einem Gemisch aus wenigstens zwei dieser Oxidationsmittel.

15

Als anorganisches Peroxid wird bevorzugt ein Ammoniumperoxid, ein Alkalimetallperoxid, besonders bevorzugt Natriumperoxid, ein Ammoniumpersulfat, ein Alkalimetallpersulfat, ein Ammoniumperborat, ein Alkalimetallperborat, ein Ammoniumpercarbonat, ein Alkalimetallpercarbonat,
20 ein Erdalkalimetallperoxid, Zinkperoxid oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser Verbindungen eingesetzt.

25

Als Peroxokomplex von Übergangsmetallen wird bevorzugt ein Peroxokomplex des Eisens, Mangans, Vanadiums, Molybdäns oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser Peroxokomplexe eingesetzt. Es ist auch möglich, daß ein Peroxokomplex zwei oder mehr, gleiche oder verschiedene Metalle, vorzugsweise ausgewählt aus Eisen, Mangan, Vanadium oder Molybdän, enthält.

Bevorzugt wird als Peroxoverbindung mit anorganischer Säure Kaliumperoxodisulfat mit Schwefelsäure und als Peroxoverbindung mit Lewis-Säure Wasserstoffperoxid mit Bortrifluorid eingesetzt.

- 5 Als organische Persäure wird bevorzugt Peroxybenzoesäure, m-Chlorperoxybenzoesäure, p-Nitroperoxybenzoesäure, Magnesium-monoperoxyphthalsäure, Peroxyessigsäure, Peroxymaleinsäure, Peroxytrifluoressigsäure, Peroxyphthalsäure, Peroxylaurinsäure oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser Persäuren eingesetzt.

10

Bevorzugte Dioxirane sind Dimethyldioxiran, Methyl(trifluormethyl)dioxiran sowie Gemische aus diesen Dioxiranen.

- 15 Als organisches Peroxid wird vorzugsweise tert.-Butylhydroperoxid, Cumolhydroperoxid, Menthylhydroperoxid, 1-Methylcyclohexanhydroperoxid oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser organischen Peroxide eingesetzt

- 20 Es ist auch möglich, das Olefin mit Hilfe von optisch aktiven Oxidationsmitteln oder in Gegenwart von optisch aktiven Verbindungen zu oxidieren, so daß optische aktive Epoxide erhalten werden. Bevorzugt wird das Olefin mit tert.-Butylhydroperoxid in Gegenwart von chiralen Reagenzien, vorzugsweise Titan-tetraisopropoxid, (R,R)-Diethyltartrat und/oder (S,S)-Diethyltartrat zu optisch aktiven Epoxiden oxidiert. Ebenfalls bevorzugt ist die Oxidation des
- 25 Olefins mit dem optisch aktiven (R,R)-trans-1,2-Bis[(2-hydroxy-3,5-di-tert.butyl-benzyliden)amino]Cyclohexan-mangandichlorid oder (S,S)-trans-1,2-Bis[(2-hydroxy-3,5-di-tert.butyl-benzyliden)amino]Cyclohexan-mangandichlorid (Jacobsen-Katalysator) und Dimethyldioxiran und/oder Natriumhypochlorit.

Das molare Verhältnis von Olefin zu eingesetztem Oxidationsmittel hängt bei dem erfindungsgemäßen Verfahren von der Reaktivität der eingesetzten Olefine und der Oxidationsmittel ab. Vorzugsweise werden das Oxidationsmittel und das Olefin in einem äquimolaren Verhältnis verwendet. In
5 einer anderen bevorzugten Ausführungsform wird das Oxidationsmittel in einem 2fachen bis 20fachen molaren Überschuß, besonders bevorzugt in einem 3fachen bis 15fachen, ganz besonders bevorzugt in einem 4fachen bis 10fachen Überschuß bezogen auf das Olefin verwendet.

10 Die Selektivität der Reaktion selbst hängt außer von der Konzentration der eingesetzten Reagenzien von einer Reihe weiterer Parameter, wie z.B. der Temperatur, der Art des verwendeten Olefins oder der Verweilzeit, ab. Dem Fachmann ist es möglich, die verschiedenen Parameter auf die jeweilige Epoxidierung so abzustimmen, daß das (die) gewünschte(n) Epoxid(e)
15 erhalten wird (werden).

Für das erfindungsgemäße Verfahren ist es wesentlich, daß die eingesetzten Olefine und Oxidationsmittel entweder selbst flüssig sind oder in gelöster Form vorliegen. Sofern diese nicht schon selbst in flüssiger Form vorliegen, müssen
20 sie daher vor der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst werden. Als Lösungsmittel werden bevorzugt halogenierte Lösungsmittel, besonders bevorzugt Dichlormethan, Chloroform, 1,2-Dichlorethan oder 1,1,2,2-Tetrachlorethan, geradkettige, verzweigte oder cyclische Paraffine, besonders bevorzugt Pentan, Hexan, Heptan, Octan, .
25 Cyclopentan, Cycloheptan oder Cyclooctan oder geradkettige, verzweigte oder cyclische Ether, besonders bevorzugt Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, aromatische Lösungsmittel, besonders bevorzugt Toluol, Xylole, Ligroin oder Phenylether, N-haltige heterocyclische Lösungsmittel, besonders bevorzugt Pyridin oder N-Methylpyrrolidon, oder
30 Gemische aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Lösungsmittel eingesetzt.

- Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren ist die Gefahr für Mensch und Umwelt durch austretende Chemikalien erheblich verringert und führt somit zu einer erhöhten Sicherheit beim Umgang mit Gefahrstoffen. Die Epoxidierung von Olefinen nach dem erfindungsgemäßen Verfahren ermöglicht ferner eine
- 5 bessere Kontrolle der Reaktionsbedingungen, wie z.B. Reaktionsdauer und Reaktionstemperatur, als dies in den herkömmlichen Verfahren möglich ist. Weiterhin ist bei dem erfindungsgemäßen Verfahren die Gefahr von Explosionen bei sehr stark exothermen Epoxidierungen deutlich vermindert. Die Temperatur kann in jedem Volumenelement des Systems individuell
- 10 gewählt und konstant gehalten werden. Der Reaktionsverlauf der Epoxidierung ist bei dem erfindungsgemäßen Verfahren sehr schnell und genau regelbar. Die Epoxide lassen sich so in sehr guten und reproduzierbaren Ausbeuten erhalten.
- 15 Besonders vorteilhaft ist auch, daß das erfindungsgemäße Verfahren kontinuierlich durchgeführt werden kann. Hierdurch ist es im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren schneller und kostengünstiger und es ist ohne großen Meß- und Regelungsaufwand möglich, beliebige Mengen der Epoxide herzustellen.
- 20 Im folgenden wird die Erfindung anhand eines Beispiels erläutert. Dieses Beispiel dient lediglich der Erläuterung der Erfindung und schränkt den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

BeispielEpoxidierung von 1-Phenylcyclohexen zu 1,2-Epoxy-1-phenyl-cyclohexan

- 5 Die Epoxidierung von Phenylcyclohexen mit m-Chlorperbenzoesäure erfolgte in einem statischen Mikromischer (Technische Universität Ilmenau, Fakultät Maschinenbau, Dr.-Ing. Norbert Schwesinger, Postfach 100565, D-98684, Ilmenau) mit einer Baugröße von 40 mm x 25 mm x 1 mm, der insgesamt 11 Mischstufen mit einem Volumen von jeweils 0,125 µl aufwies. Der
- 10 Gesamtdruckverlust betrug circa 1000 Pa.

- Der statische Mikromischer war über einen Auslaß und eine Omnifit Mitteldruck-HPLC-Verbindungskomponente (Omnifit, Großbritannien) an eine Teflon-Kapillare mit einem Innendurchmesser von 0,49 mm und einer Länge
- 15 von 0,5 m verbunden. Die Reaktion wurde bei 30 °C durchgeführt. Der statische Mikromischer und die Teflon-Kapillare wurden dazu in einem thermostatisierten Doppelmantelgefäß auf diese Temperatur temperiert.

- Es wurde eine 2 ml Einweginjektionsspritze mit einem Teil einer Lösung aus
- 20 150 mg (1 mmol) 1-Phenylcyclohexen und 5 ml Dichlormethan und eine weitere 2 ml Spritze mit einem Teil einer Lösung aus 2,15 g (12,5 mmol) in 25 ml Dichlormethan befüllt. Anschließend wurde der Inhalt beider Spritzen mit einer Dosierpumpe (Harvard Apparatus Inc., Pump 22, South Natick, Massachussets, USA) in den statischen Mikromischer überführt.
- 25 Die Versuchsanordnung wurde vor der Durchführung der Reaktion in Bezug auf die Abhängigkeit der Verweilzeit von der Pumpenflußrate kalibriert. Die Verweilzeit wurde auf 4, 2, und 1 Minuten eingestellt. Die Reaktionen wurden mit Hilfe eines Merck Hitachi LaChrom HPLC-Instruments und eines Hewlett-Packard GC-MS-Systems verfolgt. Für die drei verschiedenen Verweilzeiten
- 30 wurde jeweils ein quantitativer Umsatz zu dem epoxidierten Produkt 1,2-Epoxy-1-phenyl-cyclohexan gefunden.

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Epoxidierung von Olefinen, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens ein Olefin in flüssiger oder gelöster Form mit wenigstens einem Oxidationsmittel in flüssiger oder gelöster Form in wenigstens einem Mikroreaktor vermischt wird, während einer Verweilzeit reagiert und das gebildete Epoxid gegebenenfalls aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor ein miniaturisierter Durchflußreaktor ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor ein statischer Mikromischer ist.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor über einen Auslaß mit einer Kapillare, vorzugsweise einer temperierbaren Kapillare verbunden ist.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Volumen des Mikroreaktors $\leq 100 \mu\text{l}$, vorzugsweise $\leq 50 \mu\text{l}$ beträgt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor temperierbar ist.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Mikroreaktor Kanäle mit einem Durchmesser von 10 bis 1000 μm , bevorzugt von 20 bis 800 μm , besonders bevorzugt von 30 bis 400 μm aufweist.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Reaktionsgemisch den Mikroreaktor mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 0,01 µl/min bis 100 ml/min, vorzugsweise 1 µl/min bis 1 ml/min durchströmt.

5

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Verweilzeit der eingesetzten Verbindungen im Mikroreaktor, gegebenenfalls im Mikroreaktor und der Kapillaren ≤ 15 Stunden, vorzugsweise ≤ 3 Stunden, besonders bevorzugt ≤ 1 Stunde beträgt.

10

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß es bei einer Temperatur von -100 bis +250 °C, vorzugsweise von -78 bis +150 °C, besonders bevorzugt von 0 bis +40 °C durchgeführt wird.

- 15 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Reaktionsverlauf chromatographisch, vorzugsweise durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie verfolgt und gegebenenfalls geregelt wird.

- 20 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das gebildete Epoxid durch Extraktion oder Fällung aus dem Reaktionsgemisch isoliert wird.

- 25 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß als Oxidationsmittel wenigstens ein Oxidationsmittel ausgewählt aus anorganischen und organischen Peroxiden, Wasserstoffperoxid, Chromylverbindungen, Chromoxiden, Alkalimetallhypochloriten, Erdalkalimetallhypochloriten, N-Bromsuccinimid, Peroxokomplexen von Übergangsmetallen, Mischungen von Peroxoverbindungen mit
30 organischen Säuren und/oder anorganischen Säuren und/oder Lewis-Säuren, organischen Persäuren, anorganischen Persäuren oder

Dioxirane oder einem Gemisch aus wenigstens zwei dieser Oxidationsmittel eingesetzt wird.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß als
5 anorganisches Peroxid ein Ammoniumperoxid, ein Alkalimetallperoxid, vorzugsweise Natriumperoxid, ein Ammoniumpersulfat, ein Alkalimetallpersulfat, ein Ammoniumperborat, ein Alkalimetallperborat, ein Ammoniumpercarbonat, ein Alkalimetallpercarbonat, ein
10 Erdalkalimetallperoxid, Zinkperoxid oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser Verbindungen eingesetzt wird.
15. Verfahren nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß als
15 Peroxokomplex von Übergangsmetallen ein Peroxokomplex des Eisens, Mangans, Vanadiums, Molybdäns oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser Peroxokomplexe eingesetzt wird.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet,
20 daß als Peroxoverbindung mit anorganischer Säure Kaliumperoxodisulfat mit Schwefelsäure und als Peroxoverbindung mit Lewis-Säure Wasserstoffperoxid mit Bortrifluorid eingesetzt wird.
17. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet,
25 daß als organische Persäure Peroxybenzoesäure, m-Chlorperoxybenzoesäure, p-Nitroperoxybenzoesäure, Magnesium-monoperoxyphthalsäure, Peroxyessigsäure, Peroxymaleinsäure, Peroxytrifluoressigsäure, Peroxyphthalsäure, Peroxylaurinsäure oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser Persäuren eingesetzt wird.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß als Dioxiran Dimethyldioxiran, Methyl(trifluormethyl)dioxiran oder ein Gemisch aus diesen Dioxirananen eingesetzt wird.
- 5 19. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß als organisches Peroxid tert.-Butylhydroperoxid, Cumolhydroperoxid, Menthylhydroperoxid, 1-Methylcyclohexanhydroperoxid oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser Verbindungen eingesetzt wird.
- 10 20. Verfahren nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß tert.-Butylhydroperoxid in Gegenwart von chiralen Reagenzien, vorzugsweise Titan-tetra-isopropoxid, (R,R)-Diethyltartrat oder (S,S)-Diethyltartrat eingesetzt wird.
- 15 21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß als Olefin ein aliphatisches, cycloaliphatisches, aromatisches oder heteroaromatisches Olefin, vorzugsweise 1-Phenylcyclohexen, Cyclohexen und/oder Styrol eingesetzt wird.
- 20 22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß das molare Verhältnis von Olefin zu Oxidationsmittel äquimolar ist, oder daß das Oxidationsmittel in einem 2fachen bis 20fachen molaren Überschuß, vorzugsweise in einem 3fachen bis 15fachen und besonders bevorzugt in einem 4fachen bis 10fachen Überschuß bezogen auf das
- 25 Olefin eingesetzt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/03875

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D301/06 C07D301/12 C07D301/14 C07D301/19 B01F5/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 30113 A (MERCK PATENT GMBHW) 3 October 1996 (1996-10-03) cited in the application the whole document ---	1-22
A	EP 0 936 219 A (LINDE AKTIENGESELLSCHAFT) 18 August 1999 (1999-08-18) page 2, column 1, line 1 -page 2, column 1, line 13 ---	1-22
A	US 5 849 937 A (JOHN C. JUBIN ET AL.) 15 December 1998 (1998-12-15) the whole document ---	1-22
A	US 5 840 933 A (JOHN C. JUBIN ET AL.) 24 November 1998 (1998-11-24) the whole document -----	1-22

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2001

Date of mailing of the international search report

26/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kyriakakou, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/03875

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9630113	A	03-10-1996	DE 19511603 A EP 0879083 A US 5904424 A	02-10-1996 25-11-1998 18-05-1999
EP 936219	A	18-08-1999	DE 19805552 A	12-08-1999
US 5849937	A	15-12-1998	AU 1026099 A BR 9813834 A CN 1282328 T WO 9932472 A EP 1047681 A	12-07-1999 21-11-2000 31-01-2001 01-07-1999 02-11-2000
US 5840933	A	24-11-1998	AU 4949497 A BR 9712395 A CN 1235560 A DE 69704566 D WO 9818547 A EP 0938370 A ES 2155677 T US 6153153 A	22-05-1998 31-08-1999 17-11-1999 17-05-2001 07-05-1998 01-09-1999 16-05-2001 28-11-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/03875

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D301/06 C07D301/12 C07D301/14 C07D301/19 B01F5/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 30113 A (MERCK PATENT GMBHW) 3. Oktober 1996 (1996-10-03) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ---	1-22
A	EP 0 936 219 A (LINDE AKTIENGESellschaft) 18. August 1999 (1999-08-18) Seite 2, Spalte 1, Zeile 1 -Seite 2, Spalte 1, Zeile 13 ---	1-22
A	US 5 849 937 A (JOHN C. JUBIN ET AL.) 15. Dezember 1998 (1998-12-15) das ganze Dokument ---	1-22
A	US 5 840 933 A (JOHN C. JUBIN ET AL.) 24. November 1998 (1998-11-24) das ganze Dokument -----	1-22



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

S Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Juli 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/07/2001

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kyriakakou, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/03875

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9630113 A	03-10-1996	DE 19511603 A EP 0879083 A US 5904424 A	02-10-1996 25-11-1998 18-05-1999
EP 936219 A	18-08-1999	DE 19805552 A	12-08-1999
US 5849937 A	15-12-1998	AU 1026099 A BR 9813834 A CN 1282328 T WO 9932472 A EP 1047681 A	12-07-1999 21-11-2000 31-01-2001 01-07-1999 02-11-2000
US 5840933 A	24-11-1998	AU 4949497 A BR 9712395 A CN 1235560 A DE 69704566 D WO 9818547 A EP 0938370 A ES 2155677 T US 6153153 A	22-05-1998 31-08-1999 17-11-1999 17-05-2001 07-05-1998 01-09-1999 16-05-2001 28-11-2000